

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平4-46115

⑬ Int. Cl. 5

A 61 K 9/50  
9/56  
B 01 J 13/12

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)2月17日

J 7624-4C  
J 7624-4C

8317-4G B 01 J 13/02

J  
審査請求 未請求 請求項の数 15 (全6頁)

⑮ 発明の名称 マイクロスフィアの製造法

⑯ 特 願 平2-152849

⑰ 出 願 平2(1990)6月13日

⑮ 発明者 山川 一郎 挨城県つくば市松代3-8-17

⑮ 発明者 町田 良一 千葉県柏市増尾94-25

⑮ 発明者 渡辺 純男 愛知県丹羽郡扶桑町斎藤中由池14-2

⑯ 出願人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号

## 明細書

## 1. 発明の名称

マイクロスフィアの製造法

## 2. 特許請求の範囲

(1) 水溶性薬物をO/W型液中乾燥法によりマイクロスフィアとするにあたり、油相の溶媒組成が少なくとも一種の水不溶性溶媒と少なくとも一種の水混和性の溶媒から成ることを特徴とする水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

(2) 水混和性溶媒が、メタノール、エタノール、n-ブロビルアルコール、イソブロバノール、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルである請求項1記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

(3) 水混和性溶媒がエタノールである請求項1記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

(4) 水混和性溶媒がジメチルスルホキシドである請求項1記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

(5) 水不溶性溶媒が塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、酢酸エチル、シクロヘキサンである請求項1記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

(6) 油相の溶媒が塩化メチレンと、請求項2記載の水混和性溶媒の1つまたは2つ以上の混合溶媒である請求項1記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

(7) 油相の溶媒が塩化メチレンと、エタノールの混合溶媒である請求項1記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

(8) 水溶性薬物をO/W型液中乾燥法によりマイクロスフィアとするにあたり、油相に脂肪酸塩を添加し、更に油相の溶媒組成が少なくとも一種の水不溶性溶媒と少なくとも一種の水混和性の溶媒から成ることを特徴とする水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

(9) 水混和性溶媒が、請求項2記載の溶媒である請求項8記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

00 水混和性溶媒が、エタノールである請求項8記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

00 脂肪酸塩が炭素数4以上である脂肪酸塩である請求項8記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

00 脂肪酸塩が薬理学的に許容でき、水溶液中で解離可能な塩である請求項8記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

00 薬理学的に許容でき、水溶液中で解離可能な塩がナトリウム塩またはカリウム塩である請求項12記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

00 脂肪酸塩が、酢酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カブリル酸、ベラルゴン酸、カブリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、バルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、アラキン酸、イソクロトン酸、ウンデシレン酸、オレイン酸、エライジン酸、ソルビン酸、リノ

ル酸、リノレン酸、アラキドン酸から選択された一つまたは二つ以上の薬理学的に許容でき、水溶液中で解離可能な塩である請求項8記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

00 脂肪酸塩が、酢酸ナトリウム、吉草酸ナトリウム、カプロン酸ナトリウム、エナント酸ナトリウム、カブリル酸ナトリウム、ベラルゴン酸ナトリウム、カブリン酸ナトリウム、ウンデシル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、トリデシル酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、ベンタデシル酸ナトリウム、バルミチン酸ナトリウム、ヘプタデシル酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ノナデカン酸ナトリウム、アラキン酸ナトリウム、イソクロトン酸ナトリウム、ウンデシレン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、エライジン酸ナトリウム、ソルビン酸ナトリウム、リノール酸ナトリウム、リノレン酸ナトリウム、アラキドン酸ナトリウム、オレイン酸カリウムから選択された一つまたは二つ以上の脂肪酸塩である請求項8記載の水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、水溶性薬物の徐放性マイクロスフィアの製造法に関する。

〔従来の技術及び発明が解決しようとする課題〕

液中乾燥法により水溶性薬物を効率よくマイクロスフィアに取り込ませる方法には、従来からO/O型が知られているが、この方法によると大量の溶媒を使用すること、更に乾燥時に加熱が必要であるなどの欠点がある。また特開昭62-20816号に開示されているようにW/O/W型の液中乾燥法において、W/O型乳化物の粘度を約150cpないし10,000cpに調整して水溶性薬物を効率良く取り込ませる方法があるが、エマルジョンの構造が複雑である上、内水相にゼラチン等を使用して粘度を調整しなければならない。

O/W型液中乾燥法は、エマルジョン構造が単純で有機溶媒の使用量も比較的少量であるが、水溶性薬物に適用した場合、マイクロスフィア中に

取り込まれる薬物量が極めて少なくなる欠点を有する。

本発明者らは、種々の調製方法のうち、O/W型液中乾燥法について検討を試みた。すなわち、上記に示したO/W型液中乾燥法の有する欠点を克服するため、鋭意研究を重ねた結果、下記に示す方法を採用することにより、このような問題点を解決することができることを見い出し、本発明を完成した。

〔課題を解決するための手段〕

すなわち、水溶性薬物をO/W型液中乾燥法によりマイクロスフィアとするにあたり、油相の溶媒組成が少なくとも一種の水不溶性溶媒と少なくとも一種の水混和性の溶媒から成ることを特徴とする水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法である。

更に詳しくは、水溶性薬物を高分子物質と共に、少なくとも一種の水不溶性溶媒と少なくとも一つの水混和性溶媒から成る有機溶媒組成物に溶解若しくは分散して油相（内相）とし、水相（外相）

である例えばポリビニルアルコールなどの活性剤水溶液中で攪拌して、液中乾燥をおこなうことによる水溶性薬物を含有するマイクロスフィアの製造方法である。

本発明方法により、水溶性薬物をO/W型液中乾燥法によりマイクロスフィアとする場合、水溶性薬物が外水相に分配することを防ぎ、マイクロスフィアへの水溶性薬物の取り込み率を高め、その結果マイクロスフィア中の水溶性薬物の量を増加せしめることが可能である。

したがって、本発明の目的は、水溶性薬物をO/W型液中乾燥法によりマイクロスフィアとする際に、マイクロスフィアへの薬物の取り込み率を改善する新規な方法を提供するにある。

本発明を実施する際は、O/W型液中乾燥法は一般に知られている方法を用いることができる。すなわち、水溶性薬物にポリ乳酸などの生体内分解型あるいは生体内適合性を有する高分子重合物を加え、必要により脂肪酸ナトリウムなどの添加剤を添加し、これを油相の溶媒組成が少なくとも

一種の水不溶性溶媒と少なくとも一種の水混和性の溶媒、換言すればエタノールなどの水混和性溶媒を少なくとも一種以上混合した塩化メチレンなどの水不溶性溶媒に溶解または分散し、ポリビニルアルコールなどの水溶性液中で乳化分散する。

乳化分散は、ポリトロン（商標）あるいは、超音波乳化など一般に使用される装置を用いておこなうことが可能である。次いで攪拌しながら、O/W型液中乾燥をおこなって、油相を固化させた後、遠心分離機で生成したマイクロスフィアを捕集し、精製水で洗浄し、次いで水に再分散して凍結乾燥をおこなって粉末とする。

水混和性溶媒は、水に混和する溶媒であればいかなる溶媒でもよいが代表的な好ましい溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ブコノール、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどをあげることができる。

水混和性溶媒の油相中の比率としては、好ましくは、5~95%であり、更に好ましくは10~50%であるが、溶媒相互の性質あるいは薬物の

特性によってその比率を自由に変えることができる。

また、水混和性溶媒とともに用いられる水不溶性溶媒は、水と混和しにくく、かつ高分子重合物を溶解するものを使用することができ、好ましい例を挙げれば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化アルカン、酢酸エチル、シクロヘキサンなどを挙げることができるが、ポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合物を用いる場合は塩化メチレンが最も好ましい。本発明で用いられる油相に含まれる高分子重合物としては水に不溶又は難溶で、生体適合性があるものが望ましく、例えば生体内分解型としてポリ乳酸、ポリグリコール酸等のポリ脂肪酸エステル、ポリ- $\alpha$ -セシアノアクリル酸エステル、ポリ- $\beta$ -ヒドロキシ酸、ポリオルソエステル等の他、熱変性あるいはホルマリン等で懸架したコラーゲン、ゼラチンもしくはアルブミン、酵素等で変性したフィブリリン等の生体由来物質の重合体が挙げられる。

また、生体適合性を有するその他の高分子として、ポリスチレン、ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、無水マレイン酸共重合物、ポリウレタン等が挙げられる。

これらの重合体は一種でも、または二種以上の共重合物あるいは単なる混合物でもそれらの塩でもよい。

これらの重合体のなかで、注射可能な物としては、生体内分解型のポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合物が好ましく、平均分子量は1,000から100,000の範囲が好ましい。

本発明で用いられる水溶性薬物としては特に限定されないが、例えば生理活性を有するペプチド、他の抗腫瘍剤、解熱鎮痛消炎剤、抗生物質、鎮咳去痰剤、鎮静剤、筋弛緩剤、降圧剤、抗凝血剤などが挙げられる。

生理活性ペプチドの具体例としては塩化リゾチーム、エンケファリン、ダイノルフィン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）、インシ

ュリン、ソマトスタチン、カルシトニン、セクレチン、ニューロテンシン、甲状腺ホルモン放出ホルモン (TRH) 等及びこれらの塩類と誘導体が挙げられる。上記の抗腫瘍剤としては、たとえばアドレアマイシン、ネオカルチノスタチン、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸ブレオマイシン、ビシバニール、マイトイマイシン等が挙げられる。また、上記の解熱、鎮痛・消炎剤としては、例えばサリチル酸ナトリウム、スルビリン、ジクロフェナックナトリウム、塩酸モルヒネ、塩酸ペチジンなどが、抗生物質としては、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、ゲンタマイシン、アミカシン、アンビレリン、セファロチン、セフメタゾール、セファゾリン、セフォペラゾン、アズスレオナムなどが挙げられ、鎮咳去痰剤としては塩酸メチルエフェドリン、塩酸エフェドリン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテノール、硫酸サルブタモールなどが、鎮静剤とし

てはたとえば塩酸クロルプロマジン、臭化スコボラミン、硫酸アトロピンなどが、筋弛緩剤としてはたとえば塩酸エベリゾン、塩化ツボクラリン、臭化パンクロニウムなどが、降圧剤としては塩酸ブナゾシン、塩酸クロマジンなどが抗凝血剤としては例えばヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

本発明においては、水溶性薬物をO/W型液中乾燥法によりマイクロスフィアとする際、油相の溶媒組成が少なくとも一種の水不溶性溶媒と少なくとも一種の水混和性の溶媒から成る油相を選択することにより、マイクロスフィアへの水溶性薬物の取り込み率を高めることができる。また、本発明においては、油相の溶媒組成を上記の如く、少なくとも一種の水不溶性溶媒と少なくとも一種の水混和性溶媒から成る油相とした上、更に、油相に脂肪酸塩を添加することにより、水溶性薬物が外水相に分配することを防ぎ、マイクロスフィアへの水溶性薬物の取り込み率をより高くし、その結果マイクロスフィア中の水溶性薬物の量を増

加することが可能である。

この場合、脂肪酸塩とは、直鎖あるいはアルキル基に側鎖を持つ鎖式構造でカルボキシル基1個を持つカルボン酸塩を意味するが、炭素数4以上である場合が好ましい。具体的には例えば、酪酸ナトリウム、吉草酸ナトリウム、カプロン酸ナトリウム、エナント酸ナトリウム、カブリル酸ナトリウム、ペラルゴン酸ナトリウム、カブリン酸ナトリウム、ウンデシル酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、トリデシル酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、ベンタデシル酸ナトリウム、バルミチン酸ナトリウム、ヘプタデシル酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ノナデカン酸ナトリウム、アラキン酸ナトリウム、イソクロトン酸ナトリウム、ウンデシレン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、エライジン酸ナトリウム、ソルビン酸ナトリウム、リノール酸ナトリウム、リノレン酸ナトリウム、アラキドン酸ナトリウム、オレイン酸カリウムなどを挙げることができる。

さらに好ましくは、炭素数8以上18以下の偶

数個の炭素を持つ脂肪酸塩、例えば、カブリル酸ナトリウム、カブリン酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、バルミチン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウムなどを挙げができる。塩は薬理学的に許容可能な金属塩で、水溶液中で解離可能であればいかなる塩でもよいが、好ましくはナトリウム塩、カリウム塩などをあげることができる。

#### 【実施例】

以下に本発明の具体的な実施例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらの例に限定されるものではない。

#### 実施例1

ニューロテンシン・アナログ20mg、ポリdL乳酸(数平均分子量2000)200mgを塩化メチレン/エタノール混合溶媒(容量混合比5:1)0.6mlに溶解し、0.5%ポリビニルアルコール水溶液200ml中に小型ホモジナイザーで乳化分散後、約3時間攪拌してO/W型液中乾燥を行って、

油相を固化させた。生成したマイクロスフィアを遠心分離機で捕集し、精製水で洗浄後水に再分散して凍結乾燥し粉末として得た。

#### 実施例2

サイロトロビン・リリースィング・ホルモン 10mg、ポリ-*d*-乳酸(数平均分子量2000)100mgを塩化メチレン/エタノール混合溶媒(容量混合比5:1)0.3mlに溶解し、0.5%ポリビニルアルコール水溶液100ml中で実施例1と同様の手順でO/W型液中乾燥後、凍結乾燥を行ない粉末を得た。

#### 実施例3

ニューロテンシン・アナログ10mg、ポリ-*d*-乳酸(数平均分子量2000)100mgを塩化メチレン/エタノール混合溶媒(容量混合比5:2)0.3mlに溶解し、0.5%ポリビニルアルコール水溶液100ml中で実施例1と同様の手順でO/W型液中乾燥後、凍結乾燥を行ない粉末を得た。

#### 実施例4

ニューロテンシン・アナログ10mg、ポリ-*d*-

乳酸(数平均分子量2000)100mgを塩化メチレン/エタノール混合溶媒(容量混合比5:3)0.3mlに溶解し、0.5%ポリビニルアルコール水溶液100ml中で実施例1と同様の手順でO/W型液中乾燥後、凍結乾燥を行ない粉末を得た。

#### 実施例5

ニューロテンシン・アナログ10mg、ポリ-*d*-乳酸(数平均分子量2000)100mgを塩化メチレン/エタノール混合溶媒(容量混合比1:1)0.3mlに溶解し、0.5%ポリビニルアルコール水溶液100ml中で実施例1と同様の手順でO/W型液中乾燥後、凍結乾燥を行ない粉末を得た。

#### 実施例6

ニューロテンシン・アナログ10mg、カブリル酸ナトリウム4.6mg、ポリ-*d*-乳酸(数平均分子量4000)100mgを塩化メチレン/ジメチルスルホキシド混合溶媒(容量混合比5:2)0.4mlに溶解し、0.5%ポリビニルアルコール水溶液100ml中で実施例1と同様の手順でO/W型液中乾燥後、凍結乾燥を行ない粉末を得た。

#### 実施例7

ニューロテンシン・アナログ20mg、カブリル酸ナトリウム9.2mg、ポリ-*d*-乳酸(数平均分子量2000)200mgを塩化メチレン/エタノール混合溶媒(容量混合比5:1)0.6mlに溶解し、0.5%ポリビニルアルコール水溶液200ml中で実施例1と同様の手順でO/W型液中乾燥後、凍結乾燥を行ない粉末を得た。

#### 〔発明の効果〕

次に本発明の効果を詳細に説明するため以下に実験例を示す。

#### 実験例

##### (1) 方法

上記に示した実施例1~7及び下記に示す比較例1~2によって製造されたマイクロスフィアを用いて、マイクロスフィア中の薬物含量を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、取り込み率を比較した。

##### 比較例1

実施例1において、塩化メチレン/エタノール

混合溶媒の代りに塩化メチレン0.6mlを使用し、他は同様の方法でマイクロスフィアを製造した。

#### 比較例2

実施例2において、塩化メチレン/エタノール混合溶媒の代りに塩化メチレンを使用し、他は同様の方法でマイクロスフィアを製造した。

#### (2) 結果

結果を表1に示す。表1中取り込み率は実測含量/理論含量×100(%)で表わした。

表 1

試 料		取り込み率%
本 發 明	実施例1	21.5
	2	25.5
	3	40.7
	4	54.8
	5	21.1
	6	95.1
	7	93.3
対 照	比較例1	10.4
	2	10.6

表 1 より明らかなように、本発明方法により得られたマイクロスフィアは水混和性溶媒を含まない油相を使用して製造したマイクロスフィア（対照）よりも高い取り込み率を示した。

また油相に脂肪酸塩を添加した場合（実施例 6 および 7）は、更に取り込み率の上昇をもたらした。

特許出願人 エーザイ株式会社